Ueber die Hämoglobinurie

und die periodische oder paroxysmale Form derselben mit Beobachtung zweier Fälle.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

Medicinischen Facultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt

im Juli 1893

von

H. Tuchen

Stud. med.

Berlin 1893.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstrasse 158.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät Erlangen. Referent: Prof. Dr. Strümpell.

Promotionsprüfung am 26. Juli 1893.

Dr. v. Zenker
dz. Dekan.

Werden im Blute durch irgend welche abnorme Einflüsse die rothen Blutkörperchen aufgelöst, so nennt man diesen Zustand Hämoglobinämie. Das im Serum befindliche Hämoglobin wird dann, wenn es in sehr reichlicher Menge vorhanden ist, durch die Nieren ausgeschieden und geht in den Harn über und dieses Verhalten, wo sich im Harn keine oder nur sehr wenige Blutkörperchen zeigen, heisst Hämoglobinurie.

Die Ursachen der Auflösung der rothen Blutkörperchen im Blute, der Hämoglobinämie, und der im engsten Zusammenhange mit ihr stehenden Hämoglobinurie können sehr zahlreich sein.

Künstlich kann die Hämoglobinurie hervorgerufen werden durch Einspritzung von Glycerin, gallensauren Salzen, dünner Salzlösung, destillirtem Wasser in die Blutbahn, ebenso erfolgt bei Transfusion fremdartigen Blutes oder Serums eine Auflösung der rothen Blutkörperchen mit Austritt von Hämoglobin in das Blutplasma.

Auch eine grosse Anzahl von Giften: Kali chloricum nach Marchand, Carbolsäure nach zur Nieden und Bloch, Pyrogallussäure und Naphthol nach Neisser, Arsen und Antimonwasserstoff, Salzsäure, Schwefelsäure, Phenol, Jodtinctur rufen Hämoglobinurie hervor,

sobald sie subcutan oder innerlich in hinlänglich grossen Dosen gereicht werden.

Ebenso enthalten frische Morcheln ein Gift, welches eine heftige Hämoglobinurie hervorrufen kann, wenn nicht das Morchelgift vorher durch Extraction im heissen Wasser entfernt war.

Ausserdem ist auch im Verlauf schwerer Infectionskrankheiten: Scharlach, Abdominaltyphus, Intermittens, Icterus perniciosus, Hämoglobinurie beobachtet worden, und unter den Krankheiten, die auf einer hämorrhagischen Diathese beruhen, bei Variola haemorrhagica, Scorbut etc.

Ein verhältnissmässig häufiges Moment zur Hervorrufung einer Hämoglobinurie liegt auch in der plötzlichen und intensiven Wärmeentwicklung, wie sie durch stärkere Verbrennung oder durch Blitzschlag bedingt wird.

Eine besondere Form der Hämoglobinurie, welche hier noch eingehender besprochen werden soll, ist die paroxysmale Hämoglobinurie. Dieselbe wurde im Jahre 1854 von Dressler erkannt; nachher beschäftigten sich vorwiegend englische Aerzte mit der Erforschung dieser Krankheit und unter diesen vornehmlich Gull, Pavy und Harley. In neuester Zeit haben vornehmlich Küssner, Silbermann, Lichtheim, Fleischer, Kast, Ehrlich, Boas und Heinemann viel zur näheren Erforschung dieser Krankheitserscheinungen beigetragen.

Diese paroxysmale Hämoglobinurie hat, wie ihr

Name schon sagt, das Charakteristische, dass sie in intermittirenden Anfällen auftritt und dass dann der Urin Blutfarbstoff in Lösung enthält, der demselben eine röthliche, braunrothe, ja kaffeeartige, schwärzliche Farbe verleiht, während keine oder doch nur sehr vereinzelte rothe Blutkörperchen vorhanden sind.

Ausser allem Zweifel steht fest, dass ein Hämoglobinurieanfall unter Umständen bei anscheinend ganz gesunden Menschen auftreten kann und zwar durch Einwirkung der Kälte oder der Nässe auf die Haut oder auch durch längeres Gehen.

Zur näheren Beleuchtung und Vervollständigung der Casuistik über diesen interessanten Krankheitszustand erlaube ich mir auf zwei Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie, die ich in der Praxis meines Vaters zu beobachten Gelegenheit hatte, näher einzugehen.

Der eine dieser Fälle betraf den 21jährigen Kaufmann H. Derselbe hatte noch bis zum October seiner Militärpflicht als Einjähriger beim hiesigen Trainbataillon genügt. Als Soldat hatte er meinem Vater wiederholt gegenüber über Müdigkeit und Kreuzschmerzen geklagt, doch, da diese Klagen nur vorübergehend waren und sich nichts Positives auffinden liess, wurde denselben keine weitere Bedeutung beigemessen.

Am 21. 12. 1891, als ich mich besuchsweise im elterlichen Hause befand, stellte sich Patient in der Frühsprechstunde meines Vaters ein und hatte ich hier Gelegenheit, diesen Fall eingehend zu beobachten.

Patient, in keiner Weise hereditär belastet, auch frei von Syphilis, hat einen mässig kräftigen Körperbau, leidliche Musculatur und Fettpolsterentwicklung, seine Gesichtsfarbe erscheint blass.

Patient zeigt einen soeben am Morgen frisch gelassenen braunrothen Urin vor und gab an, seit drei Wochen an Mattigkeit und Schmerzen in der Kreuz- und Nierengegend zu leiden. Nachdem er Abends zuvor von seinem Bankgeschäft nach seiner Wohnung zurückgekehrt sei — es war an diesem Tage sehr kalt —, habe ihn ein heftiger Schüttelfrost überfallen, verbunden mit ziehenden Schmerzen in den Gliedern und heftigen Kopfschmerzen, auch die Nieren- und Kreuzschmerzen hätten an Intensität gegen früher zugenommen. Kaum hätte er das Bett aufgesucht, so sei eine wesentliche Temperatursteigerung eingetreten und unter nachherigem Ausbruch von starkem Schweiss sei allmälich ein Nachlass all' dieser Erscheinungen erfolgt. In der Conjunctiva der Augen liess sich eine leichte gelbliche Färbung, ebenso eine geringe Vergrösserung der Leber, sowie ein geringer Grad von Schmerzhaftigkeit derselben constatiren.

Beim Kochen des sauer reagirenden Harns zeigten sich Gerinnsel von braunrother Farbe, die anfangs auf der Oberfläche schwammen und sich späterhin als ein zusammenhängendes Coagulum zu Boden senkten.

Zum Beweise, dass der Harn Hämoglobin in Lösung enthielt, wurde das Coagulum unter vorsichtigem Erwärmen in mit Schwefelsäure versetzten Alkohol

gebracht. Das Coagulum entfärbte sich, die braune Farbe ging an die Flüssigkeit über, die eine röthliche Farbe bekam, — eine Reaction, wie sie dem Hämoglobin eigenthümlich ist.

Selbstverständlich war das Coagulum Eiweiss.

Die Heller'sche Probe ergab ein positives Resultat auf gelöstes Hämatin. In einem Reagenzgläschen wurde concentrirte Kalilauge (1 : 3) dem Urin zugesetzt und nachher erhitzt. Die Erdphosphate schieden sich in feinen Flocken aus, rissen den Blutfarbstoff mit herab, welcher auf dem Boden des Gläschens eine schöne blutrothe Farbe gab.

Die mikroskopische Untersuchung ergab die Abwesenheit von rothen Blutkörperchen, keine Harncylinder, dagegen kleine Häufchen von Hämoglobintröpfchen.

Bei der spectroskopischen Untersuchung, die mein Vater von einem Freunde ausführen liess, zeigte das Spectrum die für Hämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen D und E in Gelb und Grün.

Das specifische Gewicht des Harns war niedrig, 1009.

Nach diesem Befunde war die Diagnose auf Hämoglobinurie gerechtfertigt.

Patient musste 4 Tage das Bett hüten. Schon am folgenden Tage war der Urin klar, nur bestand noch grosse Mattigkeit und vorwiegend waren Schmerzen in den Nieren und in der Kreuzbeingegend vorhanden.

Am 30. 12. wurde dem Patienten gestattet, zu seiner eine halbe Stunde entfernt wohnenden Schwester zu gehen, doch kaum war er nach Hause zurückgekehrt, so fing der ganze Krankheitssymptomencomplex von Neuem an.

Nun wurde Patient 4 Wochen im Zimmer gehalten und nach Ablauf derselben ihm nur gestattet, per Wagen nach seinem Bureau zu fahren. Seit dieser Zeit sind keine weiteren Anfälle aufgetreten, ja selbst Ende März betheiligte sich Patient ohne Erlaubniss meines Vaters an einer Tanzgesellschaft, ohne indess einen Anfall dadurch hervorzurufen.

Dass diese Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie durch die Einwirkung der Kälte auf die Haut hervorgerufen waren, dafür sprach der Umstand, dass der Anfall recidivirte, sobald Patient sich längere Zeit der Kälte aussetzte.

Die Therapie bestand in kräftiger Kost und in dem innerlichen Gebrauch von Chinin, an dessen Stelle später Eisen mit Arsenik gegeben wurde, dabei wurde dem Patienten dringend empfohlen, sich warm zu kleiden und sich möglichst wenig der Kälte auszusetzen.

Im April 1891 sah ich den Kranken wieder. Er fühlte sich wesentlich wohler, klagte noch über öftere Schmerzen in der Nierengegend, seine Gesichtsfarbe erschien noch etwas blass.

Im Sommer 1891 wurde Patient zu seiner Kräftigung nach Flinsberg geschickt und jetzt nach zwei Jahren ist kein Anfall wieder erfolgt.

Der Patient, der bisher sehr lebensmüde war, blickt wieder froh in die Zukunft und als Zeichen für seine wiedergewonnene Lebensfrische mag der Umstand gelten, dass er sich in einer kleineren Stadt, unweit von Berlin, eine Mühle gekauft hat.

Im April 1891 wurde mir von meinem Vater der 17 jährige Schüler M., Sohn eines Schlossers, vorgestellt, der ebenfalls an paroxysmaler Hämoglobinurie litt. Die Mutter kam in die Sprechstunde meines Vaters mit ihrem Sohne, weil sie fürchtete, ihr Sohn habe die Gelbsucht.

Patient fühlt sich schon seit drei Wochen sehr matt und angegriffen, und will auch seit dieser Zeit vorübergehend öfters dunkelen Urin gelassen haben. Die hereditären Verhältnisse des Patienten sind gut. Die Eltern sowie eine Schwester leben und sind gesund. Keines der Geschwister ist gestorben.

Patient macht einen schwächlichen Eindruck. Die Entwicklung des Thorax, der Musculatur und des Fettpolsters ist gering. Appetit und Verdauung sind normal. Auch die Untersuchung der inneren Organe lässt nichts Krankhaftes erkennen.

Patient klagt über grosse Mattigkeit, namentlich über beständige Kreuzschwäche und fortwährendes Schwitzen am ganzen Körper.

Patient will tagszuvor einen Spaziergang von einem Stündchen im Thiergarten gemacht, und dann kaum vermocht haben, sich vor Schwäche und unter unendlichem Schweissverlust nach Hause zu schleppen.

Der früh Morgens gelassene Urin hat das spec. Gewicht 1008 und reagirt sauer, seine Farbe ist fast schwarz.

Die Diagnose einer paroxysmalen Hämoglobinurie wurde durch die Untersuchung des Urins, die in derselben Weise vorgenommen wurde, wie bei dem soeben erwähnten Krankheitsfalle, bestätigt.

Bei diesem Patienten wurden die Anfälle schon durch kurz andauerndes Gehen hervorgerufen. Dass die Aussentemperatur keinen Einfluss auf die Erzeugung der Hämoglobinurieanfälle haben konnte, liess sich dadurch constatiren, dass dieselben bei schönem, warmem Wetter doch eintraten, wenn er warm gekleidet einen Spaziergang von seiner in der Mauerstrasse belegenen Wohnung nach dem Wannseebahnhof unternahm, wozu höchstens fünfzehn Minuten zu gehen erforderlich sind, dagegen blieben anderartige, im Zimmer vorgenommene Muskelbewegungen, auch wenn sie forcirter Art waren, ohne Einfluss auf die Hervorrufung einer Hämoglobinurie.

Alle Anfälle traten ohne Frost, aber unter colossalem Schweiss und mit vermehrter Kreuzschwäche sowie mit grosser Mattigkeit auf. Temperaturerhöhung war nicht vorhanden.

Die Behandlung des Patienten bestand darin, dass ihm das Gehen möglichst untersagt und ihm Stillsitzen in frischer Luft bei gutem Wetter angerathen wurde. Innerlich anfangs Chinin, nachher Eisen mit Arsenik bei nahrhafter Kost (Milch).

Verschiedene solcher Anfälle traten noch auf. Im Juni ging Patient nach Cudowa, in die Behandlung des Geh. Rath Dr. Scholz. Nach Berlin zurückgekehrt, war die Krankheit noch nicht gehoben, doch zeigte sich der Urin selbst bei längerem Gehen weniger bluthaltig.

Seit dem October 1891 ist, wie ich mich wiederholt überzeugen konnte, kein Hämoglobinurieanfall wieder aufgetreten, dagegen fühlte sich Patient noch sehr angegriffen und matt, auch bestand noch eine grosse Kreuzschwäche und Neigung zu Schweissbildung. 1892 ging Patient auf längere Zeit in den Harz. Vor 8 Tagen unternahm derselbe eine zweitägige Fusstour von 8 Meilen; freilich fühlte er sich nach seiner Rückkehr sehr matt und hatte sofort das Bedürfniss, das Bett aufzusuchen, ein Hämoglobinurieanfall blieb indessen aus.

Das Aussehen des Patienten ist ein besseres geworden, nur klagt er noch über eine minimale Kreuzschwäche, auch das Schwitzen hat aufgehört.

Da nun Patient über 1¾ Jahr lang ohne einen Hämoglobinurieanfall gewesen ist, sich körperlich wesentlich wohler fühlt und vor wenig Tagen einen doch immerhin anstrengenden Marsch ungestraft zurücklegen konnte, so möchte ich an eine Heilung im vorliegenden Falle glauben.

Ich will nicht unerwähnt lassen, dass den beiden Patienten, um die Hämoglobinmassen aus den Nieren möglichst herauszuschaffen, nach den Anfällen reichliches Trinken von Wasser und Milch empfohlen wurde.

Ueber die Entstehungsweise der Hämoglobinurie,

welche durch Gifte und andere Eingriffe bedingt wird, herrscht heute kein Zweifel mehr. Hier ist die Hämoglobinämie das Primäre.

Ponfik hat nachgewiesen, dass „bei der Hämoglobinämie die Lösung der Verbindung zwischen dem Leibe der rothen Blutzellen und dem Hämoglobin in der Weise erfolgt, dass die einzelnen Zellen in Bruchstücke zerfallen und der Farbstoff in das Plasma übertritt, oder dass der Leib der rothen Blutkörper, nachdem das Hämoglobin sich von ihm gelöst, als ein farbloses Gebilde zurückbleibt.“

Auch nicht in jedem Falle bedingt die Hämoglobinämie eine Hämoglobinurie; dieselbe tritt erst ein, wenn die Milz und die Leber nicht mehr aufnahmefähig sind für das überschüssige Hämoglobin. Denn nach Ponfik werden zuerst die Zerfallproducte der rothen Blutkörperchen von der Milz aufgenommen, wodurch dieselbe bisweilen stark anschwillt (Milztumor), während die Leber den im Blutplasma aufgelösten Blutfarbstoff aufnimmt und ihn zur Gallenbildung verwendet. Ein Theil des gelösten Hämoglobins wird vielleicht schon im Blute zu Gallenfarbstoff umgewandelt und ist die Ursache des oft vorhandenen leichten Icterus. Wenn nun die Milz und die Leber nicht mehr im Stande sind, den Blutfarbstoff zu verarbeiten, so müssen die Nieren die Ausscheidung des Hämoglobins übernehmen und es entsteht dann die Hämoglobinurie.

Die Hämoglobinurie muss auf den Gesammtorga-

nismus einen deletären Einfluss ausüben. Durch den Zerfall vieler Blutzellen wird die Aufnahmefähigkeit von Sauerstoff wesentlich vermindert und, da auch die anderen Bestandtheile der Blutkörperchen, als Kali und Eisen, in das Plasma übergehen, so wird zugleich eine chemische Veränderung des Blutes herbeigeführt; ferner werden die Harnkanälchen durch Zerfallproducte vollgepfropft, wodurch die Harnausscheidung wesentlich beeinträchtigt und schwere Veränderungen der Nieren herbeigeführt werden können.

Auch für die paroxysmale Hämoglobinurie ist namentlich von Küssner, Heinemann und Ehrlich der Beweis geführt, dass auch hier eine Hämoglobinämie, also ein Zerfall der rothen Blutzellen und eine Lösung von Hämoglobin in das Blutplasma, der Krankheit zu Grunde liegt, und dass schon im Blute eine Abspaltung des Hämoglobins stattgefunden hat.

Als ätiologisches Moment für die Entstehung der paroxysmalen Hämoglobinurieanfälle sind die Kälteeinwirkung und anhaltendes Gehen zu betrachten.

Die Kälte veranlasst durch ihre Einwirkung auf die Haut einen Zerfall der rothen Blutkörperchen. Es werden daher diese Anfälle auch nur dann beobachtet, wenn sich die Patienten bei kaltem Wetter im Freien aufhalten und im Sommer nur dann, wenn der Körper eine Durchnässung mit kaltem Wasser erfährt. Rosenbach hat nachgewiesen, dass ein Hämoglobinurieanfall hervorgerufen wird, wenn die Haut eines an Hämoglobinurie Leidenden durch ein kaltes Bad

abgekühlt wird, und auch Boas und Ehrlich haben in dem Blute des mittelst einer Ligatur abgeschnürten Fingers bei je einem ihrer Patienten, der eine viertel Stunde lang denselben in Eiswasser tauchen musste, in jeder dem Finger entnommenen Blutprobe den Zerfall der rothen Blutkörperchen nachweisen können, während das übrige Körperblut sich normal zeigte.

Da nun aber die Einwirkung der Kälte auf die Haut sonst nicht einen Hämoglobinurieanfall hervorzurufen vermag, so muss in diesem Fall eine besondere Disposition des betreffenden Individuums angenommen werden.

Vollkommen unerklärlich ist aber bisher der Zusammenhang von längerem Gehen und Auftreten eines Hämoglobinurieanfalles. Weshalb ruft gerade das Gehen bei solchen Patienten einen Zerfall der rothen Blutkörperchen hervor, während forcirte Muskelbewegungen, ohne Hämoglobinurie zu erzeugen, gut ertragen werden?

So liess Fleischer seinen Patienten 2 Pfund Zucker stossen, ein anderes Mal $2^1/_2$ Stunde Holz sägen und hacken. In beiden Fällen blieb der Harn frei von Blut und Eiweiss.

Noch kurz will ich erwähnen, dass die paroxysmale Hämoglobinurie auch bei Pferden beobachtet ist.

Die paroxysmale Hämoglobinurie wird am häufigsten im Alter von 20—40 Jahren beobachtet, doch auch bei Kindern, selten nach dem 50. Lebensjahre.

Das männliche Geschlecht disponirt erheblich mehr

als das weibliche. In seltenen Fällen sollen auch Excesse und psychische Affecte dieselbe hervorgerufen haben.

Nach Murri bestand in den meisten bisher beobachteten Fällen vorher Syphilis.

Nach englischen Aerzten soll ein Zusammenhang zwischen paroxysmaler Hämoglobinurie und Malaria bestehen, eine Beobachtung, die Prof. Strümpell bezweifelt.

Die Prognose der Hämoglobinurie, welche eine Folge von Vergiftungen, Infectionskrankheiten, Verbrennungen etc. etc. ist, wird bedingt durch die Schwere des Grundleidens.

Die Prognose der paroxysmalen Hämoglobinurie muss insofern als nicht ungünstig aufgefasst werden, als bisher noch kein letaler Ausgang beobachtet worden ist.

Die Therapie hat die Aufgabe der Verhütung der Anfälle. Diese wird erreicht, wenn man die Ursachen meidet, durch welche die paroxysmalen Hämoglobinurieanfälle hervorgerufen werden, also Vermeidung der Kälte resp. des andauernden Gehens, bei Verdacht bestehender Syphilis ist eine Schmiercur anzurathen.

Dabei würde eine vermehrte Widerstandsfähigkeit gegen die schädlichen Einflüsse zu erlangen anzustreben sein und als zweite Indication die vorhandene Blutarmuth zu heben.

Beiden Indicationen wird genügt durch gute Ernährung, den Aufenthalt im Gebirge und durch den innerlichen Gebrauch von Chinin und Eisen resp. Arsenik.

Quellen.

Strümpell, Lehrbuch der spec. Pathologie und Therapie.
Fleischer, Berl. klin. Wochenschrift 1881, No. 47 p. 691.
Ponfik, Virchow's Archiv 1874, LXII, 273.
- Berl. klin. Wochenschrift 1883, No. 26.
O. Rosenbach, Berl. klin. Wochenschrift 1880, No. 10 und 11.
Lichtheim, Volkmann's Sammlung 1878, No. 134.
- klin. Vorträge.
Küssner, Deutsche med. Wochenschrift 1879, No. 37.
Ehrlich, Zeitschrift für klin. Medicin 1881, p. 383.
- Charité-Annalen 1855, X, p. 142.
Heinemann, Virchow's Archiv 1885, CII, p. 517.
Boas, Diss. inaug., Halle 1881.
Silbermann, Berl. klin. Wochenschrift 1886, No. 29, 30.
- Zeitschrift für klin. Medicin 1886, XI, p. 459.
Kast, Deutsche med. Wochenschrift 1884, No. 52.